

# Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Исследования спасительной внутритканевой лучевой терапии при рецидивах рака предстательной железы были начаты в конце XX века. В последнее время все большее внимания уделяется брахитерапии высокой мощности дозы (high dose rate brachytherapy, HDR-BT) в качестве метода достижения локального контроля над опухолью.

**Цель исследования** — первичный анализ лечения больных раком предстательной железы, которым была проведена спасительная HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива после радиотерапевтических методов лечения.

Предварительные результаты исследования говорят о возможности использования HDR-BT с достижением локального контроля над опухолью при низкой генитоуринарной и гастронтерстициальной токсичности.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, сальважная брахитерапия, спасительная брахитерапия, высокодозная брахитерапия, высокомощностная брахитерапия, внутритканевая лучевая терапия, простатический специфический антиген

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-81-86

## Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radical radiotherapy

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Studies salvage interstitial radiation therapy for recurrent prostate cancer, launched at the end of the XX century. In recent years, more and more attention is paid to high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) as a method of treating local recurrence.

The purpose of research — preliminary clinical results of salvage high-dose-rate brachytherapy applied in cases of suspected local recurrence or of residual tumour after radiotherapy.

Preliminary findings indicate the possibility of using HDR-BT, achieving local tumor control with low genitourinary toxicity.

**Key words:** prostate cancer, prostate cancer recurrence, salvage brachytherapy, life-saving brachytherapy, high dose brachytherapy, high dose rate brachytherapy, interstitial radiation therapy, prostate-specific antigen

## Введение

В последнее время активно ведутся разработка и внедрение в клиническую практику методов радиотерапии в лечении злокачественных заболеваний. С развитием новых технологий в лечении рака предстательной железы (РПЖ) методу радиотерапии отдают все большее предпочтение. Тем не менее, по данным мировой литературы, биохимический рецидив после дистанционной радиотерапии (ДРТ), брахитерапии в монорежиме и в сочетании с ДРТ при РПЖ достигает 40 % [1–4]. В 20–30 % случаев биохимический рецидив связан с локальным прогрессированием (локальные рецидивы), что говорит о возможности рассмотрения вопроса проведения спасительной (сальважной) терапии [5]. Однако лишь небольшая часть (0,9–2,0 %) этих случаев фактически поддается

контролю с помощью спасительной радикальной простатэктомии, тогда как большинство больных в конечном итоге получают андрогендепривационную терапию, вне зависимости от степени распространенности опухолевого процесса [6, 7].

Назначение андрогендепривационной терапии, как правило, является методом выбора при лечении таких больных. Тем не менее стабильный контроль РПЖ не может быть полностью достигнут только применением андрогендепривационной терапии в связи с развитием в конечном итоге кастрационно-резистентной фазы заболевания. В таком случае пациенты умирают в течение 1–2 лет с начала признаков прогрессирования заболевания [8]. Однако андрогендепривационная терапия у большинства больных РПЖ эффективна и может проводиться при любых формах заболевания [5, 6]. При этом длительное применение

такого лечения может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой, костной, нервной систем и приводить как к физическим, так и к психологическим нарушениям. В случае, если применение спасительной терапии локально контролирует РПЖ без необходимости продолжительной андрогендепривационной терапии, качество жизни пациента может поддерживаться без длительного использования гормональных препаратов.

Исследования спасительной внутритканевой лучевой терапии при рецидивах РПЖ начаты в конце XX века. В 1999 г. G.L. Grado и соавт. впервые опубликовали результаты лечения 49 больных с локальным рецидивом РПЖ после ДРТ [9]. Пятилетняя безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость (ПСА — простатический специфический антиген) составила 34 %. В 2009 г. D.S. Aaronson и соавт. сообщили о 88 % 3-летней безрецидивной выживаемости у подобной группы больных [10]. Отметим, что в указанных работах были различные критерии оценки биохимического рецидива, поэтому заметно такое отличие в полученных результатах лечения.

В большинстве проведенных исследований в качестве внутритканевой лучевой терапии применяли низкоэнергетическую брахитерапию на основе микроисточников  $^{125}\text{I}$ . Тем не менее в последнее время все большее внимание уделяется брахитерапии высокой мощности дозы (high dose rate brachytherapy, HDR-BT) в лечении локальных рецидивов РПЖ. В. Lee и соавт. сообщают о результатах лечения 21 пациента с местным рецидивом РПЖ после ДЛТ с использованием HDR-BT [11]. Хотя средний срок наблюдения был всего 19 мес, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 89 %. При этом не было отмечено токсичности III–IV степени со стороны желудочно-кишечного тракта, а генитоуринарные токсические реакции III степени были зарегистрированы в 14 % случаев. Y. Jo и соавт. опубликовали работу с результатами лечения 11 пациентов с использованием спасительной HDR-BT в режиме 2 фракций по 11 Гр с интервалом в 6 ч (суммарная очаговая доза 22 Гр) [6]. В исследовании сообщается об отсутствии токсических реакций III–IV степени со стороны критических органов.

**Цель исследования** — первичный анализ лечения больных РПЖ, которым была проведена HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива после радиотерапевтических методов лечения.

#### Материалы и методы

В РНЦРР с 2010 г. проводятся исследования по применению спасительной HDR-BT как альтернативы хирургическим методам лечения при рецидивах РПЖ после проведенных радиотерапевтических методов лечения. В данной работе мы оценивали предварительные клинические результаты спасительной

HDR-BT в случаях локального рецидива или остаточной опухоли после радиотерапевтических методов лечения.

Спасительную HDR-BT применяли для больных, отвечающих следующим критериям:

- проведение предварительного радиотерапевтического лечения без повторных хирургических вмешательств (радикальная простатэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы);
- гистологически подтвержденный рецидив РПЖ;
- отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования, подтвержденного данными остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с использованием холина;
- отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и урофлоуметрии в соответствии с Международной шкалой оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS);
- согласие на проведение лечения в условиях РНЦРР методом HDR-BT с предварительным разъяснением возможных токсических реакций и ожидаемых результатов.

В период с 2011 по 2014 г. в РНЦРР спасительную HDR-BT по поводу подтвержденного локального рецидива РПЖ провели 9 больным в возрасте 59–77 лет (средний возраст 66 лет). Характеристика пациентов приведена в таблице.

В исследование вошли больные с рецидивом РПЖ различных групп риска прогрессирования (согласно классификации D'Amico): 4 больных после ДРТ, 2 — после сочетанной радиотерапии с применением источников  $^{125}\text{I}$ , 2 — после брахитерапии источниками  $^{125}\text{I}$  в монорежиме и 1 — после сочетанной радиотерапии с применением источника  $^{192}\text{Ir}$ . Инициальный уровень ПСА в группе колебался в пределах 8–80 нг/мл. Промежуток времени от проведенного лечения до появления рецидива составил 18–35 мес (в среднем 28 мес), время от выявления биохимического рецидива до спасительной HDR-BT — 5–10 мес. В этот период пациентам выполняли комплексную диагностику, направленную на обнаружение регионарного и отдаленного метастазирования. Кроме того, осуществляли оценку функционального состояния нижних мочевых путей. После верификации локального рецидива и проведения указанной диагностики всем пациентам выполняли андрогендепривационную терапию аналогами лютеинизирующего гормона релизинг гормон (ЛГРГ) на протяжении 3 мес.

Характеристика пациентов, получивших спасительную HDR-BT по поводу локального рецидива рака предстательной железы  
Data on patients who received life-saving HDR-BT for local recurrence of prostate cancer

№ п-та Patient No	Возраст пациента на момент HDR-BT, лет Patient's age at receiving life-saving HDR-BT, years	Стадия T stage	Сумма баллов Глисона до лечения Total Gleason score before treatment	Уровень PSA до лечения, нг/мл PSA level before treatment, ng/ml	Группа риска Risk group	Метод радиотерапии Radiation therapy method	Время до развития биохимического рецидива, мес Time before biochemical recurrence, months	Сумма баллов по шкале Глисона до проведения HDR-BT Total Gleason score before HDR-BT	Уровень PSA до проведения HDR-BT PSA level before HDR-BT	Интервал между первичным и спасительным лечением, мес Time between primary and life-saving treatment, months	Результат Result
1	65	T3a	3 + 4	32	Высокая High	ДРТ 70 Гр EBT 70 Gy	28	3 + 3	4,0	38	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 28 мес Local control. PSA-specific survival 28 months
2	60	T2b	4 + 5	23	Высокая High	ДРТ 72 Гр EBT 72 Gy	21	3 + 4	11,0	30	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 12 мес Local control. PSA-specific survival 12 months
3	59	T3a	3 + 3	55	Высокая High	ДРТ 74 Гр EBT 74 Gy	18	3 + 3	7,2	26	Локальный контроль. Прогрессирование, метастазирование в скелет Local control. Progression, bone metastases
4	77	T2c	3 + 4	15	Средняя Intermediate	ДРТ 78 Гр EBT 78 Gy	30	4 + 3	8,3	39	Локальный контроль. Прогрессирование, метастазирование в скелет Local control. Progression, bone metastases
5	67	T2c	3 + 4	38	Высокая High	LDR-BT <sup>125</sup> I СОД 110 Гр + ДРТ 44 Гр LDR-BT <sup>125</sup> I TBD 110 Gy + EBT 44 Gy	29	3 + 3	15,0	39	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 32 мес Local control. PSA-specific survival 32 months

Окончание таблицы  
End of table

№ пациента Patient No	Возраст пациента на момент спасительной HDR-BT, лет Patient's age at the time of receiving life-saving HDR-BT, years	Стадия Т stage	Сумма баллов по шкале Глисона до лечения Total Gleason score before treatment	Уровень ПСА до лечения, нг/мл PSA level before treatment, ng/ml	Группа риска Risk group	Метод радиотерапии Radiation therapy method	Время до рецидива биохимического рецидива, мес Time before biochemical recurrence, months	Сумма баллов по шкале Глисона до проведения HDR-BT Total Gleason score before HDR-BT	Уровень ПСА до проведения HDR-BT PSA level before HDR-BT	Интервал между первичным и спасительным лечением, мес Time between primary and life-saving treatment, months	Результат Result
6	68	T3b	4 + 3	17	Высокая High	LDR-BT <sup>125</sup> I СОД 110 Гр + ДРТ 44 Гр LDR-BT <sup>125</sup> I TBD 110 Gy + EBT 44 Gy	25	4 + 4	8,0	31	Локальный контроль. Прогрессирование, метастазирование в лимфатические узлы, скелет Local control. Progression, metastases in lymph nodes, bones
7	70	T2b	3 + 3	11	Средняя Intermediate	LDR-BT <sup>125</sup> I СОД 145 Гр LDR-BT <sup>125</sup> I TBD 145 Gy	34	4 + 4	5,2	40	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 18 мес Local control. PSA-specific survival 18 months
8	72	T2b	3 + 3	8	Низкая Low	LDR-BT <sup>125</sup> I СОД 145 Гр LDR-BT <sup>125</sup> I TBD 145 Gy	20	3 + 34	4,5	26	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 10 мес Local control. PSA-specific survival 10 months
9	63	T3a	4 + 4	15	Высокая High	HDR-BT <sup>192</sup> Ir РОД 10 Гр + ДРТ 46 Гр HDR-BT <sup>192</sup> Ir SBD 10 Gy + EBT 46 Gy	47	3 + 4	12,3	55	Локальный контроль. ПСА-специфическая выживаемость 12 мес Local control. PSA-specific survival 12 months

**Примечание.** HDR-BT — брахитерапия высокой мощности дозы; ПСА — простатический специфический антиген; ДРТ — дистанционная радиотерапия; LDR-BT — брахитерапия низкой мощности дозы; СОД — суммарная очаговая доза; РОД — разовая очаговая доза. У пациентов 3, 4 и 6 отмечено прогрессирование.

Note. HDR-BT — high dose rate brachytherapy; PSA — prostate-specific antigen; EBT — external beam therapy; LDR-BT — low dose rate brachytherapy; TBD — total boost dose; SBD — single boost dose. In patients 3, 4, and 6 progression was observed.

Все вмешательства проводили под спинно-мозговой анестезией на аппарате Microselectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. Брахитерапию выполняли 3 фракциями в разовой очаговой дозе 9,5 Гр с 2-недельным перерывом между фракциями (суммарная очаговая доза 28,5 Гр). При этом значение линейно-квадратичной эквивалентной дозы при 2,0 Гр (LQED<sub>2</sub>) за фракцию составило 89,6 Гр (при  $\alpha/\beta = 1,5$ ), процент предписанной дозы на орган-мишень (V100) – не менее 90,0 % (в среднем 95,2 %), процент объема органа-мишени, на который приходится 150 % предписанной дозы (V150), – менее 33,0 % (в среднем 19,7 %). Критическая доза на уретру и прямую кишку составили 110 и 70 % предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовали линейно-квадратичную модель.

При проведении дозиметрического планирования сопоставляли данные МРТ, трансректального УЗИ и пункционной биопсии предстательной железы. Вычисляли зоны интереса с высокой степенью вероятности опухолевого роста. С учетом мультифокальности роста опухоли, присущей аденокарциноме предстательной железы, а также изменения суммы баллов по шкале Глисона при повторной биопсии зачастую в большую сторону мы считаем, что проведение фокального облучения приведет к заведомо худшему результату, при котором выполнение дальнейших видов спасительной терапии будет невозможно. В связи с этим в целевой объем облучения входили предстательная железа и базальные отделы семенных пузырьков. В целях протекции прямой кишки всем больным перед проведением брахитерапии в парапростатическую клетчатку вводили объемообразующий гель, тем самым увеличивая расстояние между предстательной железой и прямой кишкой до 1,5–2,0 см.

Пациенты наблюдались через 1, 2, 3 мес после операции и в дальнейшем через каждые 3 мес. Контрольное обследование включало определение уровня ПСА, урофлоуметрию, лабораторные анализы крови и мочи, УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря.

## Результаты

**Динамика уровня ПСА.** У 6 из 9 больных достигнут биохимический контроль опухоли. У 3 пациентов при динамическом наблюдении отмечали рост уровня ПСА после отмены андрогендепривационной терапии. По данным остеосцинтиграфии, МРТ органов малого таза с контрастированием, ПЭТ-КТ во всех случаях рецидива заболевания достигнут локальный контроль над опухолью. Однако у 2 больных выявлены отдаленные метастазы в костях скелета, у 1 – поражение групп подвздошных и парааортальных лимфати-

ческих узлов. Всем 3 пациентам продолжена андрогендепривационная терапия.

**Токсические реакции.** Ранние генитоуринарные токсические реакции были кратковременными. У всех больных в послеоперационном периоде развились дизурия, учащенное мочеиспускание вялой струей мочи, макрогематурия, которые купировались в первые 2–3 мес после окончания лечения и соответствуют II степени тяжести по категории RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). У 1 больного (после сочетанной лучевой терапии с применением микроисточников <sup>125</sup>I) отмечено развитие стриктуры мембранозного отдела уретры, что потребовало в последующем неоднократных эндоскопических вмешательств с применением лазерной абляции стриктуры, что, в свою очередь, привело к частичному недержанию мочи и переводу больного на аутокатетеризацию. В последующем у этого пациента отмечено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в лимфатические узлы малого таза, парааортальные лимфатические узлы, кости скелета. У 1 больного (№ 9 в таблице) через 8 мес после лечения наблюдались инфекционно-воспалительные изменения мочевого пузыря с присоединением микрофлоры, что привело к выраженной дизурии, снижению объема мочевого пузыря. Пациенту проведена антибактериальная и противовоспалительная терапия с положительным эффектом.

Поздних токсических реакций со стороны прямой кишки не зарегистрировано в связи с применением объемообразующего геля, что позволило осуществить протекцию прямой кишки и существенно снизить объем ткани прямой кишки, попадающей в критические поля облучения.

## Обсуждение

Даже в случае, когда спасительная терапия по поводу рецидива РПЖ достигает благоприятных результатов, развитие токсических реакций III–IV степени тяжести со стороны смежных органов говорит о неэффективности проведенного лечения, поскольку назначение андрогендепривационной терапии является альтернативой для таких больных с сохранением качества жизни на высоком уровне.

В нашем исследовании в 6 из 9 случаев мы наблюдали биохимический контроль опухоли. Однако небольшое число больных и относительно короткий период наблюдения не дают окончательно интерпретировать полученные результаты лечения. По данным комплексной диагностики во всех 3 случаях прогрессирования удалось достичь локального контроля опухоли.

Выявление и определение факторов прогноза отдаленного метастазирования при рецидивах РПЖ, позволяющие определить пациентов, для которых действительно важна спасительная брахитерапия, являются очень важной задачей.



P.L. Nguyen и соавт., а также D.C. Beyer сообщили, что спасительная терапия эффективна в случае развития рецидивов после ДРТ, когда соблюдены следующие условия [12, 13]:

- низкая группа риска прогрессирования на начальной стадии лечения;
- биохимический рецидив наблюдается более чем через 1–2 года после основного лечения;
- уровень ПСА в момент спасительной терапии составляет  $\leq 2,0$  нг/мл;
- длительность удвоения уровня ПСА во время рецидива составляет более 6 мес.

## Заключение

В последующем периоде в клинике урологии РНЦРР будет продолжена научная работа, посвященная изучению такой непростой проблемы, как лечение рецидивов РПЖ. Предварительные результаты исследования говорят о возможности эффективного применения HDR-ВТ с достижением локального контроля опухоли при низкой генитоуринарной токсичности. Использование объемобразующего геля позволяет минимизировать токсические реакции со стороны прямой кишки, что в конечном итоге определяет эффективность проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu J., Kaidu M., Sasamoto R. et al. Two-fraction high-dose-rate brachytherapy within a single day combined with external beam radiotherapy for prostate cancer: single institution experience and outcomes. *J Radiat Res* 2016;57(3):280–7. DOI: 10.1093/jrr/rrw003. PMID: 26983988.
2. Gabriele D., Jerezek-Fossa B.A., Krengli M. et al. Beyond D'Amico risk classes for predicting recurrence after external beam radiotherapy for prostate cancer: the Candiolo classifier. *Radiat Oncol* 2016;11(1):23. DOI: 10.1186/s13014-016-0599-5. PMID: 26911291.
3. Olarte A., Cambeiro M., Moreno-Jiménez M. et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127–35. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.12.008. PMID: 26832677.
4. Garibaldi E., Gabriele D., Maggio A. et al. External beam radiotherapy with dose escalation in 1080 prostate cancer patients: definitive outcome and dose impact. *Panminerva Med* 2016;58(2):121–9. PMID: 26785374.
5. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–73.
6. Jo Y., Fujii T., Hara R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy – preliminary results. *BJU Int* 2012;109(6):835–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10519.x. PMID: 21933327.
7. Matei D.V., Ferro M., Jerezek-Fossa B.A. et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int* 2015;94(4):373–82. DOI: 10.1159/000371893. PMID: 25765848.
8. Berlin A., Fernandez M.I. Avances en el tratamiento de cancer de prostata resistente a la castracion: enfasis en nuevas terapias hormonales. *Rev Méd Chile* 2015;(2):143–9.
9. Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10. PMID: 9886580.
10. Aaronson D.S., Yamasaki I., Gottschalk A. et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009;104(5):600–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08445.x. PMID: 19245439.
11. Lee B., Shinohara K., Weinberg V. et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California, San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1106–12. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.012. PMID: 17197119.
12. Nguyen P.L., Chen R.C., Clark J.A. et al. Patient-reported quality of life after salvage brachytherapy for radio-recurrent prostate cancer: a prospective Phase II study. *Brachytherapy* 2009;8(4):345–52. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.01.004. PMID: 19428311.
13. Beyer D.C. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(2):158–65. DOI: 10.1053/srao.2003.50015. PMID: 12728445.